

Klinisk Kjemi i Norden

Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi



INNHOLD

www.kkno.org <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
Nordisk kongress på Island 2002. Vitenskapelig program	8
En förvandlande naturupplevelse <i>Anders Grubb</i>	10
Fra Klinisk kjemi til Medisinsk biokjemi <i>Tor-Arne Hagve</i>	12
Fallbeskrivning. ASAT stegring. <i>Anders Larsson, Bengt Karlsson</i>	14
Debatt: Nye akkrediteringsstandarder. Replik. <i>Cecilie Laake</i>	15
Prostasomernas biologiska funktion <i>Lena Carlsson</i>	18
Nyrens rolle for omsætning af vitamin B12 <i>Rikke Nielsen</i>	21
IFCC – Enzymmetoder <i>Poul J. Jørgensen</i>	24
Microalbuminuria: a marker for systemic disease <i>Aimo Harmoinen</i>	26
Møtekalender	29

*Forsidebilde: Organisations komiteen för Nordiska mötet i Klinisk Kemi på Island 2002. Övre rad från vänster: Ingunn Torsteinsdóttir, Ísleifur Ólafsson, Ólöf Sigurdardóttir, Leifur Franzson
Nedre rad från vänster: Elín Ólafsdóttir, Thorvaldur Veigar Gudmundsson
ordförande, Jón Jóhannes Jónsson*



DiffMaster is used at a number of institutions including the Sahlgrenska University Hospital in Gothenburg, the University Hospital in Malmö (MAS) and the Rigshospitalet in Copenhagen.

Isn't it time to leave your microscope?

Work that involves the differential counting of blood cells has altered completely. The differential count used to be a manual procedure done through the microscope, requiring total, undisturbed concentration. Nowadays, this work can be carried out using a practically automated process – ideal for the constantly changing situations in which the laboratory technician has to work.



This great difference is called DiffMaster and is a digital system for advanced image analysis with results clearly presented straight on the computer screen. We will be pleased to visit you and give you a demonstration.

Please call our sales manager, Lars Juliusson, on +46 46 286 44 12.

CellaVision develops and markets products for digital image analysis, thereby helping to simplify and improve the quality of health care. The Headquarters are in Lund, Sweden.



“
**I CONSUME
LESS,
AND
I CAN DO
SO MUCH
MORE!**
”



Put chemistry on a diet

Slim down with ADVIA® 1650, the chemistry analyzer that requires less. And delivers more. Bayer's unique microvolume technology means you need less sample. And an advanced level of automation, including autodilution, demands less hands-on time. Which adds up (or subtracts down) to less time spent tied to the analyzer. So you do more. With less.

CONSIDER THE NUMBERS:

- As low as 2 µL sample per test
- Storage for up to 32,000 tests on board
- Average uptime of 98%
- Onboard capacity of 200 samples

Plus, the ADVIA 1650 has an expansive menu and a universal rack handler for continuous sample feeding. What's more, current customers rate it highly reliable (that's fewer service calls).

The ADVIA 1650. If less looks good, find out more. Call us at 800-255-3232 or, outside the US, at 914-631-8000.

ADVIA[®]1650
CHEMISTRY SYSTEM

Bayer 

Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com



Thank you to our customers for rating the ADVIA Centaur® number 1 in customer satisfaction.*

I N I M M U N O L O G Y

WHAT'S THE ONE THING

THAT MORE CLINICAL LABORATORY MANAGERS LOVE?



The answer is the ADVIA Centaur. In an independent multiclient survey, clinical laboratory managers ranked the ADVIA Centaur number 1 in overall satisfaction and number 1 in 9 of 12 key performance categories.* And what exactly were some of the things that stole their hearts?

- Superior throughput of 240 tests per hour
- Superb performance in an extensive assay menu
- Simple sample handling
- Excellent STAT handling
- Outstanding reagent handling

When you consider the outstanding value the ADVIA Centaur represents, it's easy to see why so many laboratory managers have decided on the ADVIA Centaur. What's surprising is just how many would actually kiss and tell.

To find out more, call us at 800-255-3232 or, outside the US, at 914-631-8000.

ADVIA Centaur®
IMMUNOASSAY SYSTEM



Diagnostics

Making a positive difference to human health

www.bayerdiag.com

ADVIA Centaur is a registered trademark of Bayer Corporation. ©2001 Bayer Corporation. All rights reserved.

*Independent multiclient survey of clinical laboratory managers, conducted in 2000. Data provided by Enterprise Analysis Corporation (EAC), Stamford, Connecticut.

Tor-Arne Hagve

I månedskiftet mars-april hadde redaksjonen i KKN møte, i en ramme av nord-norsk natur på Hurtigruten fra Trondheim til Tromsø. Det morsomste på redaktørmøtene er ide-dugnaden når redaktørene kaster frem sine mer eller mindre gjennomtenkte, og mer eller mindre ville ideer om stoff til de kommende hefter. Diskusjonen gir et godt bilde av hva som rører seg både faglig og organisatorisk innen faget klinisk kjem/klinisk biokjemi/medisinsk biokjemi i de nordiske land. Den ville i seg selv være en artikkel verd. Vi har nå en ny og lang liste over mulige artikler . Erfaringsmessig vet vi at bare få kommer på trykk. Men noen gjør det. Da er det fordi redaktørene bruker sin overtalelses-evne og sjarme til å rekruttere potensielle forfattere til å skrive artikkelen, og fordi kolleger tar utfordringen og gjør det. Dette fungerer bra nå slik det har gjort i 13-14 år. Men vi savner spontane innlegg!!!!

Nytt er det at vi har fått KKN's hjemmeside på luf-

ten. Ambisjonen er at heftene skal finnes tilgjengelig på nettet mer eller mindre i sin helhet. I tillegg finnes informasjon om KKN generelt, annonsering og ulike linker. Hjemmesiden er selvsagt ikke helt ferdig. Men likevel - prøv den!

Redaksjonen ser for øvrig frem til nordisk kongress på Island. Både vår erfaring fra tidligere besøk på øya og det vi vet om planleggingen frem til nå tilsier at kongressen blir en stor opplevelse for deltakerne.



Achieving A Higher Level Of Efficiency Requires The Right Partner.

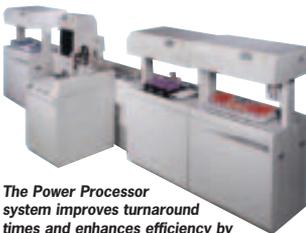
Take The Next Step With Beckman Coulter Progressive Automation Solutions.

When it comes to automating your laboratory, Beckman Coulter knows all the right steps. Our open-architecture approach gives flexibility that's unequaled in the industry. And our expertise in configuration and implementation means you'll find a solution that works for you.



Open architecture enables a small lab to build automation affordably over time—without investing in all new equipment. For a larger lab, open architecture offers more automation options and strategies, as you progressively build comprehensive, integrated solutions.

No matter how large or small your laboratory may be,



The Power Processor system improves turnaround times and enhances efficiency by automating every pre-analytical task in your lab.

Beckman Coulter is the ideal partner for reaching your productivity goals.

We can help you fully automate sample processing—the most labor-intensive part of your lab's workflow—or streamline your entire testing process from start to finish. The choice is yours.

For more information about how your lab can improve turnaround times and reduce costs, visit us on the web at www.beckmancoulter.com or contact your Beckman Coulter representative for an in-depth LAB IQ process analysis. Because no one is in step with your automation needs like Beckman Coulter.

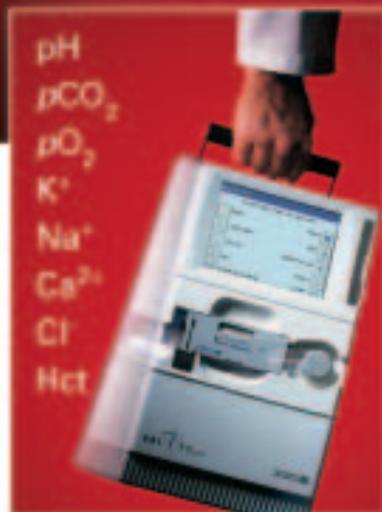


SIMPLIFY • AUTOMATE • INNOVATE

The STAT analyzers for all testing sites



pH
pCO₂
pO₂
ctHb
sO₂
FCO₂Hb
FO₂Hb
FMetHb
FHb
FHbF
cK⁺
cNa⁺
cCa²⁺
cCl
cGlucose
cLactate
ctBil



pH
pCO₂
pO₂
K⁺
Na⁺
Ca²⁺
Cl
Hct

Remote monitoring via RADIANCE Integration with your information system

ABL700 Series suited for lab as well as near-patient testing

- Only 95 µL for 17 parameters
- Completely flexible parameter configurations
- Integrated AutoCheck module for QC procedure
- Unique interference-free accuracy
- Maintenance reduced by 90%

Denmark:

Radiometer Danmark A/S
Division of Radiometer Medical A/S
Valhøjs Allé 175, DK-2610 Rødovre
Tel: + 45 38 27 28 29, Fax: + 45 38 27 27 12
www.radiometer.com

Norway:

Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403, N-2001 Lillestrøm
Tel: + 47 63 83 57 50, Fax: + 47 63 83 57 40
www.bergmandiag.no

Sweden:

TRIOLAB AB
Box 2109, SE-431 02 Mölndal
Tel: + 46 31 81 72 00, Fax: + 46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland:

Triolab Oy
P.O. Box 78, FIN-02631 Espoo
Tel: + 358 9 72581160, Fax: + 358 9 72581161
www.triolab.fi

ABL77 Series designed for point-of-care testing

- Only 85 µL for 8 parameters
- Flexible parameter configurations
- No cassette or analyzer preparation
- Only 3 consumables
- Cost-efficient with low to moderate testing volumes
- Portable

RED SYSTEM™
IN DIALOGUE WITH RADIOMETER



RADIOMETER
COPENHAGEN

VITROS® Do More. For Life.



YOUR PASSION FOR VITROS® IS ABOUT TO GROW EXPONENTIALLY.

VITROS® FUSIONSERIES

Introducing the first in the family of VITROS Fusion Series. The VITROS 5,1 FS*.



For those who believe you can never have too much of something you love, the new VITROS Fusion Series is designed to give you more menu, more security and more capability. In other words, our next generation of high-performance systems is everything you love about VITROS, and then some. In fact, you'll find it so dependable and easy to use, you just may want to kiss somebody.

Denmark:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Postboks 280, Blokken 39
DK-3460 Birkerød
Denmark
Tel: + 45 45 94 82 00
Fax: + 45 45 94 82 20

Norway:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Ravnsborgveien 52
N-1395 Hvalstad
Norway
Tel: + 47 66 98 19 00
Fax: + 47 66 98 23 50

Sweden:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson AB
Staffans väg 2
S-191 84 Sollentuna
Sweden
Tel: + 46 8 626 22 00
Fax: + 46 8 626 23 20

 **Ortho-Clinical Diagnostics**
a *Johnson & Johnson* company

*In Development.

VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2001 **OCD 1240202**

Molecular Medicine 2002, XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry and XXXV Conference on Coagulation, Reykjavik August 10 -13, 2002

Scientific program



Plenary lecture 1

Hochstrasser, Denis
- Proteomics in medicine

Plenary lecture 2

Franis, Charles

Plenary lecture 3

Karlsson, Stefán
- Gene therapy

Plenary lecture 4

Hemker, Conrad
- Phenotyping the haemostatic-thrombotic system

Plenary lecture 5

Kari Stefansson

Symposium 1 - Cancer diagnosis and targeting

Stenman, Ulf-Håkan
Ruoslahti, Erkki
Alitalo, Kari
Diamandis, Elefterios P

Symposium 2 - Focus on technical advances

Örntoft, T
- The use of microarrays for SNP and expression analysis of clinical samples

Arnold, N

- dHPLC analysis for cost effective mutation and SNP screening

Hein, J

- Bioinformatics: A new discipline for discovering the postgenomic era

Symposium 3 - Bleeding disorders

Sörensen, B
- Dynamic visualisation of the whole blood

coagulation process in health and disease

Ingerslev, J

- Allo- and autoimmune inhibitors of coagulation. Is there a basis for standardisation?

Schulman, Sam

- Curriculum for a coagulation expert in Sweden. Adoption for other Nordic countries?

Symposium 4 - Astrup competition

Symposium 5 - Laboratory Informatics

Kay, Jonathan

Sandberg, Sverre

- Evidence based clinical laboratory medicine

Nichols, JH

Symposium 6 - Are the actions of thrombin on platelets an important target for antithrombotic therapy?

Hjemdahl, Paul

- Is thrombin a key player in platelet activation?

Coughlin, Shaun R

- Mechanisms of thrombin induced platelet activation

Esmon, Charles

- Role of thrombin in platelet dependent thrombosis

Schulman, Sam

- Do clinical trials suggest a role for platelets in the effects of therapeutic thrombin inhibition?

Symposium 7 - Pharmacogenetics

Hákonarsson, Hákon

Hall, Ian

Amler, Lukas

- Drug response prediction in preclinical and clinical development

Symposium 8 - Coronary syndrome and inflammation

Venge, Per

- Troponins as outcome predictors in CHD

Omland, Torbjörn

- Natriuretic peptides in CHD

Lindahl, Bertil

- Inflammation and CHD

Symposium 9 - Fibrinolytic enzyme system - Molecular, regulatory and clinical aspects

Wiman, Björn

Ny, Tor

Lijnen, Roger

- Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase system in vascular remodeling

Symposium 10 - Endocrinology

Andersen, Bogi

Rosenfeld, Michael G

LeRoith, Derek

Symposium 11 - New aspects in biochemical screening

Spencer, Kevin

- First trimester screening for chromosomal anomalies

Norgaard-Pedersen, Bent

- New developments in neonatal screening

Stenman, Ulf-Håkan

- Screening for prostate cancer

Symposium 12 - Evidence-based medicine on anticoagulant therapy

Jespersen, Jörgen

- Introduction to evidence-based behaviour in the oral anticoagulant clinic - clinical and laboratory aspects

van den Besselaar, AMHP

- Where do we stand with standardisation of PT methods?

Tripodi, Armando

- How to calibrate and how to assure quality of portable prothrombin time monitors?

Poller, L

- Where do we stand with respect to point-of-care testing and oral anticoagulant therapy?

Symposium 13 - Osteoporosis

Sigurðsson, Gunnar

Russell, G

Stepan, J

Symposium 14 - Proteases and their inhibitors

Grubb, Anders

- Function, structure and clinical relevance of the ubiquitous human cystatins

Lopez-Otin, C

- Matrix metalloproteases and tumor progression

Salvesen, Guy

- A little death is good for you

Symposium 15 - Coagulation mechanisms

Österud, Bjarne

- Tissue factor expression and its role in pathophysiology

Mann, KG

- The biochemistry and physiology of blood coagulation

Esmon, Charles

- The protein C system

Symposium 16. NFKK meeting - Biobanks

Nexö, Ebba

- What is happening in NFKK. NFKK and biobanks

Dillner, Joakim

- Biobanks, possibilities and difficulties including ethical and legal aspects.

Björnsson, Jóhannes / Dillner, Joakim / Gerdes,

Ulrik / Ihalainen, Jarkko / Kierulf, Peter /

Simonsson, Per

- Round table: Biobanks in clinical biochemistry. How can we meet the challenge?

Simonsson, Per

- Closing remarks

Symposium 17 - Genetic diagnosis

Landegren, Ulf

- Techniques for detection of levels and locations of large sets of genes, transcripts, and proteins

Peltonen, Leena

Buetow, KH

Kwok, PY

Symposium 18 - Endothelium

Thorgeirsson, Guðmundur

- Signal transduction in vascular endothelium

Chisolm, GM

- Lipoprotein regulation of tissue factor expression in vascular cells

Vapaatalo, H

- Function and dysfunction of vascular endothelium.

En förvandlande naturupplevelse

Berättare: Anders Grubb

Fotograf: Isleifur Olafsson

Före det nordiska mötet i klinisk kemi i Reykjavik 1992 hade jag bett en ung och lovande doktorand vid namn Isleifur Olafsson i vår forskargrupp att försöka arrangera en isländsk naturupplevelse för oss i forskargruppen strax före mötet. Han grep sig an uppgiften med entusiasm och kompetens och tre dagar innan mötet gav sig den cirka 15 personer starka gruppen iväg från Reykjavik i två rymliga bilar. I gruppen ingick svenskar, islänningar och tre spanjorer som felaktigt trodde att Columbus var den förste att upptäcka Amerika.

Den första dagen studerade vi ett intressant hembygdsmuseum vid namn Skógar. Detta visade oss hur islänningarna fordomsvis med enkla medel och uppfinningsrikedom klarade av den ofta bistra verkligheten. Bland annat visade museet hur hus kunde byggas nästan utan brädor och hur man kunde undvika onödiga värmeförluster genom att bygga husformationer, som måste ha varit de äldsta "radhusen" i Norden. Museet kunde också förklara varför alla islänningar är sega och envisa, ty endast sådana människor kunde rimligen överleva de hårda levnadsvillkoren som tidigare rådde.

Samma dag tog guiden oss upp på klippan Dyrhólaey, för att vi skulle beskåda Islands sydligaste udde. Det var en kolsvart lång strand på vilken havets vågor bröts till vitt skum. Synen var osannolik! Man trodde, att man hade blivit av med färgsinnet eller att man såg en svartvit film. Allt omkring oss var intensivt svart eller skinande vitt! Man insåg att Island är Europas, och kanske världens, yngsta land skapat av vulkanisk aktivitet för blott cirka 15-20 miljoner år sedan och således en verklig geologisk lillebror i Europa. Att lillebrodern fortfarande växer genom vulkanism kunde vi senare samma dag konstatera, genom att vår guide ledde oss till en dal mellan två höga fjäll i vilken en utomhusbassäng låg och väntade på oss med vatten uppvärmt utan vare sig

svensk kärnkraft eller dansk förbränning av fossila bränslen. När vi lögade oss i denna bassäng började det snöa och det ökade vår känsla av välbehag i den varma bassängen. Det fanns ett primitivt omklädningsrum i anslutning till bassängen och här hade duschfrågan lösts på ett sätt, som skulle tillfredsställa de flesta nordiska energiministrar. Varmvattnet kom från en slang, som låg i en bäck med varmt vatten, medan kallvattnet kom från en slang, som låg i en bäck med kallt vatten.

Vi tillbringade natten på ett litet värdshus, som låg några meter från Europas största glaciär, Vatnajökull. Behövde man is till groggen var det bara att gå ut och hacka en liten bit av Vatnajökull! På morgonen gjorde vi en utflykt i det som skall bli Europas största nationalpark, Skaftafell/Vatnajökull. Här fanns många intressanta naturformationer skapade genom avrinning från Vatnajökull och vulkanisk aktivitet. Vår guide demonstrerade också hur man kan hitta rätt om man går vilse i en isländsk skog, nämligen genom att resa sig upp och titta efter var man befinner sig!

På eftermiddagen började en otrolig upplevelse: med jeeparne körde vi uppför vulkanen på vilken Vatnajökull ligger fram till en fjällstuga. I denna bytte vi om till overaller för att sedan ge oss ut på själva Vatnajökull ridande på snöskotrar. För att vi inte skulle ramla ner i is-sprickor var vi tvungna att följa en lokal guide. Vi hade stränga order att vända tillbaka om vi såg honom och hans skoter falla ned i någon ännu ej upptäckt spricka. Vi slapp uppleva detta, men tyckte oss känna hur vulkanen darrade under isen och som vi nu alla vet: När den hade darrat färdigt efter sju år fick den ett våldsamt utbrott! Färden ned från Vatnajökull bjöd på en försmak av himmelen: Havets blågrå färger och vågsvall och skyarnas blågråvita formationer bildade ett mönster i vilket det var helt omöjligt att avgöra var himlen började

och jorden tog slut. Man svävade helt enkelt omkring i en oändlig skönhetsupplevelse. Det som till slut bröt förtrollningen var lukten av fisk. Vi hade nämligen nu kommit i närheten av den stora fiskfabriken i byn Höfn, som ligger längst sydöst ut på Island. Här fick vi ikläda oss skinande vita kläder, vitare än sjukvårdens vita rockar, för att få tillåtelse att beskåda arbetet på fabriken. I den satt många unga isländska kvinnor och män och filéade fisk för vidarebefordran till all världens länder. Det sägs att alla isländska flickor och gossar måste arbeta på fiskfabrik en viss tid för att få tillstånd att växa upp, men det kanske bara är delvis sant nuförtiden. Efter det att vi sovit över i Höfns skola förde oss

guiden till ännu en skönhetsupplevelse: En sjö, Jökularlón, som låg vid randen av Vatnajökull och i vilken glaciären hela tiden kalvade isberg så att sjön var full av dem. Det fanns en fiskebåt och med denna fick vi kryssa runt i sjön och studera alla de fantastiskt formade isbergen. Det fanns inte två som var lika till form eller färg!

Efter dessa upplevelser återvände vi en smula förändrade till den urbana världen med insikten att klinisk kemi är mycket, men inte allt!



Fra Klinisk kjemi til Medisinsk biokjemi.

Tor-Arne Hagve (tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

I brev datert 26/2-02 fra Det Kongelige Helsedepartement orienteres det om at spesialiteten klinisk kjemi endrer navn til medisinsk biokjemi med umiddelbar virkning. Det vil her orienteres om bakgrunn for endringen og saksgangen. Teksten er en lett omarbeidet utgave av søknaden som ble sent fra Norsk forbund for klinisk kjemi til Den norske lægeforening. En del av momenter og formuleringer i denne søknaden ble hentet fra Jens Rehfeld og Palle Wangs artikkel i Klinisk Kjemi i Norden høsten 2000 om den forutgående navneendring i Danmark (1). Det er ingen grunn til å prøve å si bedre det som er godt sagt før.

Den Medicinske Chemie: Det første kliniske laboratorium etableres i 1857 på Rigshospitalet hvor det utføres "chemiske, mikroskopiske og lignende undersøgelser".

Fysiologisk og Medisinsk Kjemi: Den første akademiske stilling innen fagfeltet "Fysiologisk og medisinsk kjemi" etableres i 1925.

Medisinsk Fysiologisk Forening etableres i 1945 med oppgave "å fremme den medisinske biokjemi og fysiologi".

Medisinsk biokjemi og fysiologi blir egen spesialitet i 1946. Den første overlege (spesialist) ansettes samme år.

Norsk Forbund for Medisinsk Biokjemi og Fysiologi etableres i 1953 som en spesialforening i Legeforeningen.

"Klinisk kjemi" og "Klinisk fysiologi": I 1963/64 "kom det krav om å endre spesialiteten Medisinsk biokjemi og fysiologi, slik at fagområdene ble skilt fra hverandre". Det ble opprettet to spesialiteter, "Klinisk kjemi" og "Klinisk Fysiologi".

Norsk Forbund for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi blir i 1971 det nye navnet på Norsk Forbund for Medisinsk Biokjemi og Fysiologi.

Begynnelsen på slutten for klinisk kjemi

På Generalforsamlingen i Norsk Forbund for Klinisk Kjemi 19/10-00 ble det besluttet å søke om å endre navnet på spesialiteten Klinisk kjemi til Medisinsk biokjemi.

Hovedargumentet for denne endringen var at Klinisk kjemi beskriver dårlig innholdet i dagens medisinske spesialitet og gir ingen assosiasjon til den aktivitet og de ansvarsområder spesialister i klinisk kjemi har på dagens sykehus.

Den historiske bakgrunn

Allerede da kjemiske undersøkelser for 150 år siden ble samlet og strukturert i noe som kan oppfattes som et eget fagområde ble betegnelsen "medisinsk" kjemi/biokjemi benyttet. Helt frem til 1963 var navnet på fagområdet og den medisinske spesialitet "Medisinsk biokjemi".

I 1963 ble spesialiteten Medisinsk biokjemi og fysiologi delt i to spesialiteter, Klinisk kjemi og Klinisk fysiologi. I denne prosessen ble medisinsk biokjemi erstattet av det lite beskrivende klinisk kjemi. Det finnes ingen dokumentasjon for årsaken til, eller rasjonalet for denne endringen.

Spesialitetens navn må beskrive fagområdets reelle innhold og være forståelig for de fleste

Det kan med sikkerhet hevdes at klinisk kjemi ikke beskriver eller gir riktige assosiasjoner til den aktivitet som leger med denne spesialiteten har. Hverken almenheten, administratorer, politikere eller en rekke profesjoner inne helsevesenet vet hva ordet klinisk står for, og langt mindre klinisk kjemi. "Klinisk" stammer fra det greske ordet "kline" som betyr seng. Det kan ikke sies at klinisk kjemi i dag har direkte å gjøre med sengen, dvs. pasienten, annet enn i forbindelse med prøvetaking. Biokjemi er de levende organismers kjemi. For å beskrive innholdet i spesialiteten "klinisk kjemi" vil det innholdsmessige og semantisk riktige begrep være medisinsk biokjemi som gir klart uttrykk for at det er snakk om en medisinsk virksomhet. Dette er også i samsvar

med det vel innarbeidede navnet på en annen laboratoriespesialitet, Medisinsk mikrobiologi.

I løpet av de siste 30-40 år har det skjedd en betydelig endring i innholdet til spesialiteten klinisk kjemi. Den daglige og rutinemessige analyseaktiviteten er mer og mer preget av automasjon og kommersielle tekniske løsninger. Dette har medført at legene i større grad bruker sin tid og kompetanse til vurdering og etablering av nye og ofte spesialiserte aktiviteter, hvilket i stor grad betyr forskning og utvikling av nye analyser og undersøkelser. Medisinsk biokjemi/klinisk kjemi har alltid vært en sterkt forskningsorientert spesialitet. Vel 50% av dagens spesialister innen klinisk kjemi har medisinsk doktorgrad og bortimot 25% har (eller har hatt) professorater eller amanuensisstillinger. Legene er også i stor grad involvert i veiledning av rekvirentene (leger) om bruken av de ulike parametere og tolkning av analyse-resultater, kvalitetssikring, validering av svar-rapporter og undervisning. I de siste årene har kontaktflaten til den klinisk medisin vært økende.

Med bakgrunn i den forskning- og utviklingsrelaterte og biokjemiske pregede hverdag til spesialister i klinisk kjemi er Medisinsk biokjemi i faglig sammenheng et bedre og betydelig mer dekkende begrep for aktiviteten enn klinisk kjemi.

Spesialitetens navn i utlandet

Trenden er at navnet på spesialiteten endres til kombinasjon av klinisk/medisinsk biokjemi.

Blant de ca 120 medlemslandene i International Federation for Clinical Chemistry har i dag 60-65% av de nasjonale foreninger for klinisk kjemi et navn som kombinerer klinisk/medisinsk biokjemi/biologi. Vel 30% har fortsatt navn med basis i klinisk kjemi.

I Danmark endret spesialiteten navn fra klinisk kjemi til klinisk biokjemi i 1995 (1). Dette har medført at også den nasjonale forening, samt en rekke sykehusavdelinger har endret navn til klinisk biokjemi, angivelig uten problemer og uten særlige kostnader. I Finland og Sverige (2) diskuteres navneskifte.

Saksgangen

Norsk forbund for klinisk kjemi sendte 22/3-01 søknad til Den norske lægeforening om navneendring. Saken ble sendt til høring til ulike instanser (andre

spesialforeninger) 10/5-01 med høringsfrist 30/6-01. Ingen av høringsuttalelsene argumenterte mot navneendring. I en uttalelse ble det fokusert på at spesialiteten bør ha samme navn i de nordiske land. Forslag om navneendring ble godkjent i Legeforeningens Sentralstyre 18/9-01 og på Landstyremøte 17/10-01 uten diskusjon. Saken ble umiddelbart videreført til "Nasjonalt råd for spesialistutdanning av leger og legefordeling" og deretter til Helsedepartementet som altså godkjente endringen 26/2-2002. Fra søknad til beslutning tok det ett år. Det er slett ikke verst i et forenings- og statlig byråkrati.

Det var ikke bare lett

Men veien var egentlig lengre enn som så. Hovedsakelig fordi fagmiljøet ikke klarte å ta en beslutning tidligere. Saken har de siste 7-8 år vært tatt opp uformelt og formelt ved flere anledninger (3,4). I 1995 besluttet Generalforsamlingen i Norsk forbund for klinisk kjemi å søke om å endre navnet på spesialiteten. Men man skulle avvente en avgjørelse om fremtidig organisering av nukleærmedisin som den gang var en del av spesialiteten klinisk kjemi (nukleærmedisin ble egen spesialitet i 1997) hvilket kunne ha betydning for valg av navn. Vedtaket om navneendring ble imidlertid av en eller annen uforklarelig grunn omgjort på Generalforsamlingen i 1996? Og så ble saken liggende.

Men nå er det gjort og det er vi fornøyd med. Det er selvsagt en ulempe at navnet ikke er det samme i Danmark og Norge? Og Finland, Island og Sverige. Hva skjer i denne saken i de sistnevnte land?

Referanser

1. Rehfeld JF, Wang P. Hvorfor biokjemi – og ikke blot kemi. *Klinisk Kjemi i Norden* 200; 3: 18-20
2. Nilsson-Ehle P. Klinisk kemi, klinisk biokemi, patobiologi och laboriemedicin – mer än en nomenklaturfråga. *Klinisk Kjemi i Norden* 1996; 1: 21-4
3. Farstad M. Klinisk biokjemi – eller Klinisk laboriemedisin? *Klinisk Kjemi i Norden* 1995, 2; 43-46
4. Rosenlund B. Klinisk kjemi, klinisk biokjemi, eller hva? *Klinisk Kjemi i Norden* 1996; 3: 85

Fallbeskrivning

Ansvarlig: Anders Larsson. (anders.larsson@clm.uas.lul.se)

ASAT stegring

Anders Larsson¹ och Bengt Karlsson²
Avdelningen för klinisk kemi och farmakologi¹,
Akademiska Sjukhuset och Eriksbergs HLM²,
Uppsala. E-mail: anders.larsson@clm.uas.lul.se

Falbeskrivning:

37-årig kvinna som tidigare varit väsentligen frisk. Hon sökte för ett år sedan på grund av arbetsrelaterad stressreaktion och utbrändhet. Utredningen visade att hon hade låga järndepåer med Hb 120 g/L, EPK $3,8 \times 10^{12}/L$, EVF 34 % och ferritin 18 μ katal/L. Övriga prover (MCV, MCH, MCHC, LPK, TPK, calcium, albumin, kreatinin, bilirubin, ALAT, ALP, γ -GT, glukos och TSH) var samtliga normala. Proverna normaliserade efter behandling med järntabletter. I samband med utredningen upptäcktes ASAT på 11,9 – 15,4. Vid uppföljningen knappt ett år senare hade patienten ASAT värden på 15,2 respektive 14,3 μ katal/l. Övriga leverprover (bilirubin, konjugerat bilirubin, ALAT, alkaliska fosfataser, LD, γ -GT) var inom respektive referensintervall. Hepatitserologi var också negativt. Patienten hade normal blodbild inklusive MCV, MCH och MCHC och normala nivåer av LD och kreatininkinas. Patienter har vid kontroller haft normala plasmanivåer av albumin, alfa-1-antitrypsin, orosomukoid, haptoglobin, fibrinogen, IgG, IgA, IgM, kalium, kreatinin, calcium, triglycerider, kolesterol, HDL- och LDL-kolesterol. Patienten mår bra.

Desorbktion av immunkomplex

För desorbktion av immunkomplex användes reagenskit till Paragon CZE 2000 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) som normalt används för selektiv desorbktion av lätta och tunga kedjor. Reagenset består av fem olika antikroppar bundna till var sin fast fas. Antikropparna är riktade mot kappa kedjor, lamda kedjor och tunga kedjor från IgG, IgA och IgM. När serumprovet

blandas med reagenset så sker en selektiv desorbktion av de olika immunglobulinerna. ASAT aktiviteten mättes sedan i överfasen med samma ASAT reagens som används för rutinanalyserna (Hitachi 717, Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland) men i ELISA plattor. 10 mikroliter prov blandades med 200 mikroliter ASAT reagens. Absorbansen vid 340 nanometer mättes direkt efter tillsats och efter 10 minuter med hjälp av en mikrotiterplatteläsare (Spectra Max 250, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). Proverna analyserade i duplikat. Desorbktion med antikroppar mot lamdakedjor, IgG och i viss mån IgA medförde en minskad aktivitet i förhållande till övriga fraktioner vilket tyder på att det var främst IgG-lamda och IgA-lamda antikroppar som ingick i komplexen med ASAT.

Diskussion

Falskt patologiska laboratorieresultat är i regel svåra att utreda då det inte finns någon koppling till något specifikt symtom. Risken är att ett sådant resultat ger upphov till mycket omfattande utredningar speciellt om det rör sig om prover som associerade med skador på flera olika organ. Normalt är halveringstiden för ASAT ca 12 tim och för ALAT ca 36 tim (1). Finns det antikroppar i blodbanan mot enzymet så binder sig dessa till enzymet och bildar immunkomplex (makro-ASAT) vilka har en längre halveringstid än för själva enzymet (2,3,4). En förlängd halveringstid medför att blodkoncentrationen ökar även i avsaknad av vävnadsskada. Makro-ASAT kan diagnosticeras med hjälp av elektrofores, gelfiltrering eller immunoblotting. Desorbktion med specifika antikroppar eller fällning av immunglobuliner är alternativa metoder. Man har i tidigare arbeten använt sig av precipitation med 24% PEG 6000 (4) för att fälla ut immunkomplexen. Tyvärr är 24% PEG 6000 trögflytande varför det kan vara svårt att sedan analysera proverna med vanliga analysinstrument. Vi valde därför av att använda oss av det reagenskit som normalt

anvendes for å selektivt desorbere bort M-komponenter for klassifisering av M-komponenter med hjelp av kapillärelektrofores. Normalt ses M-komponenten som en topp i ett kromatogram. Desorbition med antikroppar riktade mot samma klass som M-komponenten tillhör resulterar i att toppen försvinner och man kan på så sätt tyda M-komponenten. I det här fallet medförde desorbitionen att man selektivt tog bort immunglobuliner och immunkomplex som innehöll immunglobulin av samma klass. Desorbition med antikroppar mot lamdakedjor, IgG och i viss mån IgA medförde en minskad aktivitet i förhållande till övriga fraktioner vilket tyder på att det var främst IgG-lamda och IgA-lamda antikroppar som ingick i komplexen med ASAT.

REFERENSER

1. Carlson J. Lever In: Ganrot PO, Grubb A, Stenflo J, editors. Laurells Klinisk Kemi i praktisk medicin. 7nd ed. Lund:Studentlitteratur; 1997. P. 490-506
2. Moriyama T, Nobuoka M, Makino M. Incidence and properties of aspartate aminotransferase-immunoglobulin complexes in patients with a high serum aspartate to alanine aminotransferase ratio. Clin Chim Acta 1990; 190: 47-56.
3. Weidner N, Lott JA, Yale VD, Wahl RL, Little RA. Immunoglobulin-complexed aspartate aminotransferase. Clin Chem 1983; 29: 382-4.
4. Litin SC, O'Brien JF, Pruett S, Forsman RW, Burritt MF, Bartholomew LG, Baldus WP. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. Mayo Clin Proc 1987; 62: 681-7.

Debatt

Ansvarlig: Tor-Arne Hagve (tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

Nye akkrediteringsstandarder. Replik.

Cecilie Laake,
Norsk Akkreditering
(Cecilie.Laake@justervesenet.no)

I nummer 1 for 2002 er det et innlegg fra Anders Kallner ved Karolinska sjukhuset som vedrører akkreditering av laboratorier og hvilken standard som bør benyttes ved akkreditering av medisinske laboratorier. Dette har vi i Norsk Akkreditering (NA) lyst til å knytte en kort kommentar til.

NA og de fleste akkrediteringsorgan internasjonalt samarbeider i organisasjonen International Laboratory Accreditation Co-operation (ILAC). Her er også European co-operation for Accreditation (EA) medlem. ILAC har allerede besluttet at den kommende standarden ISO 15189 kan benyttes som akkrediteringsstandard for medisinske laboratorier på lik linje med ISO 17025, og at akkrediteringer gitt for denne nye standarden vil være dekket av de internasjonale avtaler som er inngått om gjensidig aksept av akkrediteringer. Dette er akseptert av EA, og skulle derfor ikke

være noe problem for EAs akkrediteringsorgan. For å klargjøre arbeidsfordelingen vedrørende utarbeidelse og bruk av standarder kan det være på sin plass å presisere følgende: Standarder utarbeides av standardiseringsorganisasjoner som ISO, CEN og lignende. Alle som er interessert i hvordan kravene i en standard blir utformet, kan ved å arbeide gjennom sine nasjonale standardiseringsforbund være med på å påvirke dette. Når en standard er godkjent som akkrediteringsstandard er NA fullstendig nøytral i forhold til kundens valg.

ISO 15189 er ikke godkjent enda. Når den blir det, kan norske laboratorier selv velge hvilken standard de vil akkreditere seg for. NA vil kunne gi akkreditering med basis i ISO 15189, ISO 17025 eller begge.

I Norge har vi hatt positive erfaringer med å samarbeide med fagmiljøene både innenfor klinisk kjemi og medisinsk mikrobiologi om anvendelsen av ISO 17025.

A NOVEL APPROACH FOR THE MANAGEMENT OF HEART FAILURE

Heart failure facts

- Correct diagnosis, classification and treatment of patients difficult
- High morbidity and lethality
- Increasing prevalence
- Most frequent cause of hospitalisation in the elderly

Medical needs

- Objective and reliable identification of patients with ventricular dysfunction
- Assessment of patient's prognosis
- Monitoring of therapy to optimise treatment

The solution

- Elecsys proBNP blood test for
- Fast and reliable proBNP in serum
 - Fully comparable in clinical laboratory
 - Helps to exclude dysfunction
 - Helps to identify further cardiac
 - May help to optimise therapy

Elecsys proBNP detects B-type natriuretic peptide in the ventricle in response to increased levels are associated with ventricular dysfunction). Test for heart failure.

www.roche.com



Diagnostics

Roche Diagnostics Scandinavia AB
Karlsbodavägen 30, Box 147
SE-161 26 Bromma
tel +46 8 404 88 00
fax +46 8 98 44 42

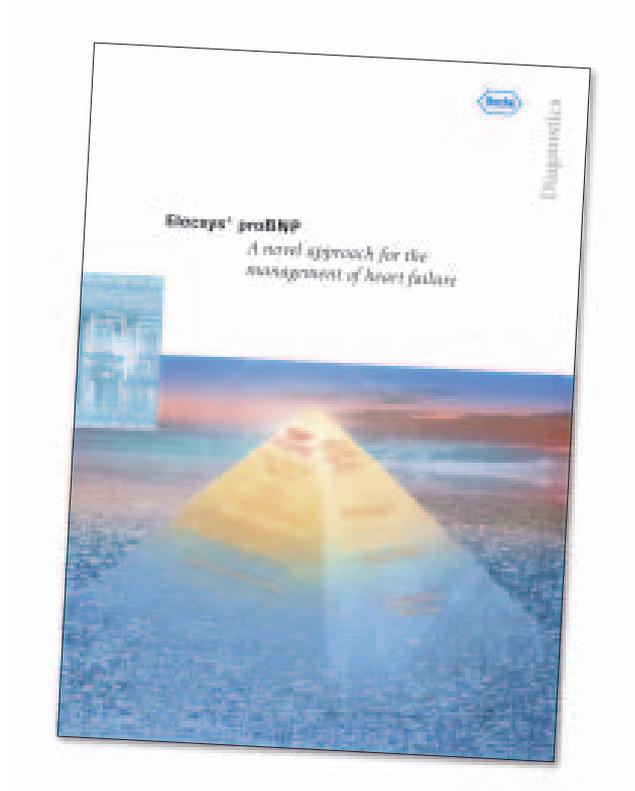
Roche a/s, Diagnostics
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
tel +45 3639 9954
fax +45 3639 9861

Roche Norge AS, Division Diagnostics
Postboks 6610, Etterstad
NO-0607 Oslo
tel +47 23 37 33 00
fax +47 23 37 33 99

ROACH NAGEMENT LURE

P: A fully automated objective
heart failure
able quantification of NT-
erum and plasma
ible with the routine work-flow
laboratories
clude patients without cardiac
ntify patients that require
iac assessment
improve heart failure

the N-terminal fragment of the prohormone
de (NT-proBNP). It is released mainly from
to myocardial stretch. Elevated NT-proBNP
n decreased cardiac function (usually left
hus, it can be used as biochemical markers



tics Roche Oy, Diagnostics
Sinimäentie 10B, 4. krs, P.O. Box 12
FIN-02631 Espoo
tel +358 9 525 331
fax +358 9 525 333 51

Prostasomernas Biologiska Funktion

Avhandling från Uppsala Universitet

Lena Carlsson

Institutionen för Medicinska Vetenskaper, klinisk kemi,
Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, Sverige
e-post: lena.carlsson@medsci.uu.se

Handledare: Gunnar Ronquist, Ove Nilsson, Mats Stridsberg.

Prostasomer: Bakgrund

Prostasomer är små organeller av prostataursprung som uppträder extracellulärt i prostatakörtelns utförsångar och i semen. Prostasomernas medeldiameter är bara ca 150 nm men relativt stora variationer förekommer, både uppåt och nedåt. Uppträdandet av en intakt, membranomsluten organell i ett extracellulärt rum under fysiologiska förhållanden är mycket ovanligt och prostasomerna är kanske det enda exemplet som föreligger i human biologi. Det vanliga är nämligen att s.k. sekretoriska granula (vesiklar) i celler med sekretorisk aktivitet ingår i en speciell reaktion med cellens plasmamembran (fusion), varefter granulinnehållet fritt kan lämna cellen, medan det ur cellulär synpunkt dyrbara membranmaterialalet (som omgärdar ett sekretoriskt granulum) kan behållas inom cellen och (åtminstone till en del) återanvändas i den s.k. exocytos-/endocytoscykeln. Mot denna bakgrund är det rimligt att anta, att prostasomnärvaron i seminalplasma är ägnad en eller flera specifika fysiologiska funktioner. Vi vet idag att prostasomerna utövar en rörlighetsbefrämjande effekt på spermier och prostasomnärvaron i s.k. swim up-medier förbättrar signifikant utbytet av rörliga, vitala spermier. Vidare vet man att prostasomerna är immunsuppressiva och de kan också neutralisera det komplementaktiverade s.k. membran-attack-komplexet (MAC) varigenom man tror, att prostasomerna aktivt bidrar till att garantera den immunsuppression som är nödvändig för att spermien skall



fredad nå ägget i kvinnliga genitaltractus. Av stort intresse är också att prostasomerna nyligen har visat sig vara snarlika neuroendokrina vesiklar från andra organsystem och man skulle således kunna tillskriva prostasomerna en

neurotransmittorfunktion. Detta på basis av att vi påvisat synaptofysin i prostasomerna jämte nära nog stökiometriskt lika koncentrationer av kromogranin B, neuropeptid Y och vasoaktiv intestinal polypeptid. Någon cellulär markör för prostasomer har ej funnits hittills men vi har framställt monoklonala antikroppar mot prostasomer och för första gången möjliggör detta morfologiska analyser av prostasomers antal och distribution i olika lokalisation i och utanför prostatakörteln under olika fysiologiska och patologiska betingelser.

Rörlighetsstimulerande effekt på kryoförvarade spermier

Möjligheten att uppnå befruktning och därmed grunden för graviditet ökar med antalet rörliga spermier som kan nå och interagera med oocyten efter inseminering. Kryoförvaring av spermier leder i allmänhet till en 40 %-ig minskning i rörlighet och en 10-15%-ig mindre chans till graviditet jämfört med värden för färsk sperma. Användningen av ett ART (assisted reproductive technology) program med kryoförvarade spermier är därför begränsad på grund av dåligt utbyte av rörliga spermier från tinade prov.

I avhandlingen undersöks möjligheterna att öka återvinningen av frysförvarade och tinade spermier genom att berika swim-up mediet med prostasomer och några andra effektgivare (albumin, glukos och adenin). Resultaten visar att swim-up media, berikade med prostasomer, hade en överlägsen effekt på utbytet av rörliga spermier och gav en 50%-ig ökning jämfört med motsvarande konventionella swim-up media utan tillsats av prostasomer.

Resultaten visar att prostasomer ökade rörligheten hos frysta-tinade spermier dramatiskt och tillskott av prostasomer i swim-up media kan därmed vara fördelaktigt att ge med förbättrade resultat vid inseminering av kryoförvarade spermier.

Prostasomliknande granula från prostatacancer cellinjen PC-3 ökar rörligheten på tvättade spermier och binder till spermien

Prostatacancer cellinjen PC-3, har visats sig innehålla prostasom-liknande granula. I avhandlingen genomförs en studie för att jämföra dessa PC-3 prostasomer med seminala prostasomer när det gäller deras rörelsebefrämjande effekt på tvättade spermier. Vi använde Computer assisted sperm analysis (CASA) för att på ett objektivt sätt bestämma spermiers rörlighetsparametrar samt immunfärgning av prostasomer för att lokalisera dessa till spermien. Resultaten visar att tillsats av PC-3 prostasomer ökade antalet rörliga spermier från ca 12% till 50-70%. Den optimala proteinkoncentrationen av dessa prostasomer var 0,1 mg/mL och värmebehandling av PC-3 prostasomerna minskade

inte deras rörlighetstimulerande effekt. Immunfärgning med en monoklonal anti-prostasom antikropp visade att PC-3 prostasomer och seminala prostasomer band till spermien. Infärgningen, som förekom över hela spermien, var intensivast på mellanstycket och svagare på spermiehuvudet.

Vi drar slutsatserna att PC-3 prostasomer besitter funktionella likheter med seminala prostasomer vad gäller rörlighetsbefrämjande effekt med lika lokalisering/bindning till spermiekroppen.

Antibakteriell aktivitet hos humana prostasomer

Mot bakgrund av kunskapen att kromogranin B, som finns i seminala prostasomer, innehåller en peptidsekvens som kan vara bakteriecid har vi i detta arbete studerat prostasomernas effekt på bakterietillväxt. Antibakteriell aktivitet fastställdes genom tillväxthämning av bakterier i ett odlingsmedium berikat med prostasomer, inkubering och inokulering gjordes på odlingsplattor. I försök med *Bacillus megaterium* följdes effekten ultrastrukturellt med scanning elektron mikroskopi och atomic force mikroskopi. Resultaten visar en dos-beroende och mycket distinkt hämning av vissa bakteriers tillväxt vid låga prostasomkoncentrationer (20 mg/mL). Denna koncentration representerar bara ca 5% av prostasominnehållet i ett normalt ejakulat. Denna distinkta hämning avtog vid inkubering med värmebehandlade prostasomer (80°C) vilket kan tyda på en effektor av proteinnatur. Ultrastrukturellt, kunde man se en ökad oregelbundenhet och ökad fragmentering av bakterierna med tiden. Av 10 testade bakteriestammar sågs en fullständig tillväxthämning hos 4, medan de övriga 6 stammarna var opåverkade.

Slutsatsen blir att prostasomer eller prostasom-härledda proteiner/peptider kan ha antibakteriella effekter på vissa bakteriestammar.

Prostasomer kan vara antigen för cirkulerande humana anti-spermieantikroppar

Närvaron av naturligt förekommande anti-spermie antikroppar (ASA) är en välkänd orsak till

infertilitet hos män och kvinnor. Antigenen för dessa antikroppar är dock dåligt karakteriserade och med vetskapen om att prostasomerna är immunogena och binder till spermien, har vi i detta arbete undersökt om prostasomer kan vara ett antigen för anti-spermieantikroppar funna i serum hos infertila patienter. Vi studerade reaktiviteten hos en polyklonal hönsanti-prostasom antikropp med spermier i en agglutineringsstest och reaktiviteten hos patientsera från infertila par, positiva för ASA, med spermier i flödescytometer och ELISA. Resultaten visar att den polyklonala anti-prostasom antikroppen orsakade en stark agglutineringsreaktion av spermiecellerna liknande den agglutineringsreaktion man ser med patientsera. Omkring 80% av spermier agglutinerades och uppvisade flera olika spermieformationer, mest svans-svans kontakt. Alla patientsera innehöll IgG antikroppar mot prostasomer. I majoriteten av fallen (90%) gav patientserum komplementaktivering, analyserat genom förekomsten av C3 på spermier.

Resultaten visar att anti-spermieantikroppar i serum hos infertila män och kvinnor känner igen prostasomer som antigen och antikroppar mot prostasomer agglutinerar humana spermier.

Karaktärisering av humana prostasomer isolerade från olika källor

Detta arbete avser att ytterligare karakterisera prostasomen och dess ursprung i prostatakörteln. En jämförande studie, biokemiskt och funktionellt, av prostasomer framrenade från 3 olika källor nämligen: seminal plasma, benign prostatavävnad och prostatacancer metastaser. Metoderna vi använt för karakterisering är produktion av monoklonala antikroppar med seminala prostasomer som antigen och polyklonala hönsantikroppar med metastasprostasomer som antigen. Scanning elektron mikroskopi för ultrastrukturella jämförelser, SDS-PAGE och immunoblotting för proteininnehållet, flödescytometri för identifiering av ytantigen samt ELISA och RIA metoder för biokemiska markörer. För funktionella studier valde vi att studera effekten på spermierörlighet samt antibakteriell aktivitet på *Bacillus megaterium*. Resultaten visar liknande globulära strukturer med samma medeldiameter hos alla 3 prostasomtyperna. Prostasomer från

prostatakörteln visade dock i flödescytometern, en något bredare storleksdistribution än de övriga 2 typerna. El-foresbilden skiljer sig mellan de 3 typerna, speciellt i det lägre molekylviktsområdet där metastasprostasomerna visade 3 unika band som saknades hos de övriga. Biokemiskt fann vi både likheter och olikheter. Den karakteristiska höga kolesterol/fosfolipid kvoten som tidigare visats hos seminala prostasomer, förekom i samma höga siffra (2) i hela gruppen medan kända biokemiska CDmarkörer och neuropeptider skiljde sig åt mellan de 3 typerna. Metastasprostasomerna hade ett övergripande lägre innehåll av samtliga CD markörer, medan innehållet av 3 prostasomkända neuropeptider var liknande i samtliga 3 prostasomtyper. Vad gäller den funktionella förmågan så visade samtliga 3 prostasomtyper lika stark antibakteriell aktivitet på *Bacillus megaterium*. Seminala och metastasprostasomer visade samma rörelsebefrämjande potential på tvättade spermier, medan prostasomer renade från prostatakörteln inte gav någon ökad spermierörlighet jämfört med kontroll.

Slutsatsen är att prostasomerna har ett genuint prostataursprung. Våra resultat (i synnerhet den höga kolesterol/fosfolipid kvoten) ger stöd åt vår uppfattning att prostasomerna syntetiseras i Golgiapparaten och internaliseras i sk lagringsvesiklar, varefter de intakta kan exocyteras till extracellulärrummet.

Avhandlingens titel: Perspectives on the biological role of human prostasomes,
Uppsala Universitet 2001

Nyrens rolle for omsætningen af vitamin B₁₂.

Rikke Nielsen (rn@ana.au.dk)

Cellebiologisk afdeling, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet

Ph.d. afhandling fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, 2001

Vejledere: Professor Erik Ilsø Christensen, Cellebiologisk afdeling, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet og professor Ebba Nexø, Klinisk Biokemisk afdeling, AKH Aarhus Universitetshospital Århus, Danmark.

Vitamin B₁₂ transporteres fra tarmen og ind i alle kroppens celler medieret af plasma carrier-proteinet transcobalamin. Transcobalamin har en molekylvægt på 40 kDa og det filtreres forholdsvis frit i nyrens glomeruli. Der udskilles under normale omstændigheder kun ubetydelige mængder af vitamin B₁₂ i urinen og der må derfor ske en reabsorption af de omkring 1 nmol vitamin B₁₂ som dagligt når ultrafiltratet bundet til transcobalamin. Man regner med at en nyligt opdaget receptor, megalin er af betydning for denne reabsorption. Megalin har fået sit navn fordi det er et stort protein med en molekylvægt på omkring 600 kDa (1). Proteinets findes blandt andet i den apikale membran i nyrens proximale tubuli, i tilknytning til f.eks. coatede pits og endosomer (2).

Megalin blev for nogle år siden vist at have affinitet for transcobalamin – vitamin B₁₂ komplekset (3). Siden er det blevet klart dels fra celledudier (4) og dels fra dyrestudier (5) at megalin medierer optagelsen af transcobalamin-B₁₂ i nyren og dermed repræsenterer den første del af den mekanisme der er ansvarlig for konservering af vitaminet i organismen. Vi fandt at optagelsen af transcobalamin i nyreceller var hæmbar af andre af megalins ligander ligesom megalin deficiente mus tabte transcobalamin og B₁₂ i urinen og samtidig havde mindre mængde af vitamin B₁₂ i nyren (4, 5). At disse resultater meget vel kan være af betydning for vitamin B₁₂ omsætningen også hos mennesket illustreres af undersø-



gelses på patienter med Dent's sygdom, en tilstand der medfører proteinuri, antagelig på grund af en nedsat ekspresion af megalin (5, 6). Disse patienter havde en øget vitamin B₁₂ udskillelse i urinen.

Ovenstående studier viste at megalin i den proximale tubulus celle optager transcobalamin -B₁₂ komplekset fra ultrafiltratet og at den proximale tubulus derfor også må antages at have en mekanisme for transport af vitamin B₁₂ tilbage til blodet.

I en nyre-cellelinie kunne en sådan mekanisme påvises. Transcobalamin-B₁₂ mærket enten i proteindelen eller i B₁₂ molekylet blev via megalin optaget i cellerne. Herefter blev proteinet nedbrudt og vitaminet frigivet (4). Vitaminet blev udskilt fra cellen bundet til nydannet transcobalamin eller haptocorrin (4). Haptocorrin er et vitamin B₁₂ bindende protein af ukendt funktion som findes i normalt plasma. Resultaterne understøtter at nyrens håndtering af vitamin B₁₂ har betydning for opretholdelse af vitaminhomeostasen.

Det var derfor af interesse at afgøre om vitamin B₁₂ efter tubulær optagelse omdannes til de former af vitaminet som er metabolisk aktive. Det drejer sig om methylcobalamin og adenosylcobalamin, der medvirker ved henholdsvis omdannelsen af homocystein til methionin og ved metabolismen af methyl malonat-CoA.

Vi fandt at vitamin B₁₂ blev omdannet til de aktive former og disse blev endvidere transporteret ud af cellen (7). På baggrund af disse studier er det vores forestilling at den proximale tubulus medvirker til omdannelsen af vitamin B₁₂ til de aktive former før vitaminet transporteres tilbage til blodet.

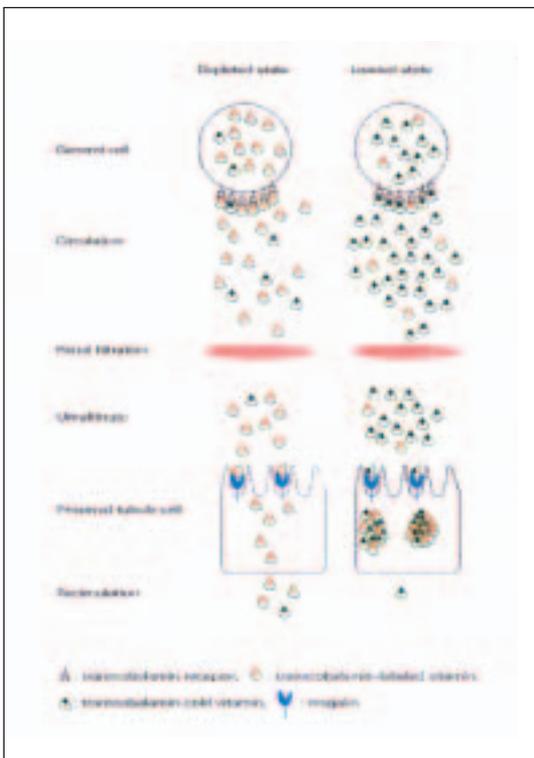
Ældre studier har vist at der er et stort vitamin B₁₂ indhold i nyrevæv (8-10), hvilket tyder på at nyren udover transport af vitaminet også er i stand til at oplagre det. Vi fandt at hos rotter er indholdet i nyre 100x større end i lever (pr. g væv) når dyrene havde fået store mængder B₁₂ og 40x større i dyr der havde levet på en diæt med normalt B₁₂ indhold (0.041 mg/kg)(7).

Dyr der havde levet på en lav-holdig vitamin diæt havde et nyreindhold der var 3x så stort som i leveren. Dette viser at ved vitamin B₁₂ overskud er det nyren der akkumulerer vitaminet.

Vi undersøgte også optagelsen af en akut indgivet radioaktiv dosis af vitaminet til dyr der var i vitamin B₁₂ underskud, kontroldyr og dyr der var i vitamin B₁₂ overskud. Den radioaktive dosis blev givet til alle grupper 24 timer før dyrene blev slået ned. Hos de depleterede dyr blev det meste af det radioaktive vitamin B₁₂ transporteret til en række forskellige væv og kun relativt lidt kunne findes i nyren efter 24 timer. Hos de B₁₂-loadede dyr fandtes en langt større del i nyren, og de normale lå midt imellem. Med brug af immunhistokemi kunne vi vise at vitamin B₁₂ i nyren blev oplagret hovedsagligt i lysosomer og sandsynligvis som frit B₁₂ (5). Denne reaktion var helt speciel for nyren idet andre organer under vitamindepletion indeholdt mere radioaktivt vitamin end organer fra dyr der havde fået overskud af vitamin (se figur 1).

Vi forestiller os på grundlag af dette og sammenholdt med serum indhold af koldt og mærket B₁₂, at nyren fungerer som depotorgan for vitamin B₁₂ under forhold med tilstrækkeligt vitamin, mens ved tilstande med lavt niveau af tilgængeligt vitamin transporteres vitaminet hurtigt videre til blodet (se figur 1). Om dette også gælder for mennesket er foreløbigt ikke afklaret. Man har i mange år regnet med at leveren har depotfunktion hos mennesket.

Ovenstående resultater indikerer at nyren er



Figur 1. En hypotetisk model der illustrerer transporten af B₁₂ i perifer væv og i nyren som funktion af B₁₂ status hos dyret. Den specifikke aktivitet i serum af transcobalamin er højere i den depleterede gruppe end i den loadede og derfor vil væv med et begrænset antal transcobalamin receptorer akkumulere mere mærket B₁₂ i den depleterede tilstand end i den loadede tilstand. I kontrast hertil vil nyren akkumulere alt det transcobalamin-B₁₂ der tilføres gennem ultrafiltratet, hvilket også har en højere specifik aktivitet i den depleterede gruppe. Da mærket B₁₂ ikke akkumulerer i samme grad i den depleterede gruppe som i den loadede gruppe dyr forestiller vi os at mærket B₁₂ hurtigt transporteres ud af den proximale tubulus til blodet i den depleterede gruppe.

involveret i opretholdelse af vitamin B₁₂ homeostasen således at hvis den megalin-medierede mekanisme forstyrres så påvirkes vitamin B₁₂ homeostasen. Endvidere ser nyren ud til at oplagre vitaminet og metabolisere det efter apikal endocytose, hvilket åbner mulighed for at nyren også har betydning for regulering og metabolisme af vitaminet.

Referencer

1. Saito A, Pietromonaco S, Loo AK, Farquhar MG: Complete cloning and sequencing of rat gp330/"megalín," a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 91: 9725-9729, 1994
2. Christensen EI, Nielsen S, Moestrup SK, Borre C, Maunsbach AB, de Heer E, Ronco P, Hammond TG, Verroust P. Segmental distribution of the endocytosis receptor gp330 in renal proximal tubules. *Eur. J. Cell. Biol.* 66: 349-364, 1995
3. Moestrup SK, Birn H, Fischer PB, Petersen CM, Verroust PJ, Sim RB, Christensen EI, Nexø E: Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin-vitamin-B₁₂ complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B₁₂ homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 93: 8612-8617, 1996
4. Nielsen R, Sørensen BS, Birn H, Christensen EI, Nexø E: Transcellular transport of vitamin B-12 in LLC-PK1 renal proximal tubule cells. *Journal of the American Society of Nephrology.* 12: 1099-1106, 2001
5. Birn H, Willnow TE, Nielsen R, Norden AG, Bönsch C, Moestrup SK, Nexø E, Christensen EI: Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption and accumulation of transcobalamin-B₁₂. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001
6. Piwon N, Gunther W, Schwake M, Bosl MR, Jentsch: TJ. CIC-5 Cl⁻ -channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature.* 408: 369-373, 2000
7. Nielsen R, Nexø E, Rosenblatt DS, Watkins D, Christensen EI, Birn H: Renal accumulation and handling of vitamin B₁₂ are related to vitamin status. To be submitted, 2002
8. Scott JS, Treston AM, Bowman EP, Owens JA, Cooksley WG: The regulatory roles of liver and kidney in cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism in the rat: the uptake and intracellular binding of cobalamin and the activity of the cobalamin-dependent enzymes in response to varying cobalamin supply. *Clin. Sci.* 67: 299-306, 1984
9. Hall CA, Rappazzo ME: Uptake of protein bound vitamin B₁₂ by canine organs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146: 898-900, 1974
10. Dryden LP, Hartman AM: Relative concentration of vitamin B₁₂ in the organs of the male rat as affected by its intake of the vitamin. *J. Nutr.* 90: 382-386., 1966

IFCC - Enzymmetoder

Poul J. Jørgensen, Afd. KKA, Odense Universitetshospital.

[e-mail:pjj@imbmed.sdu.dk](mailto:pjj@imbmed.sdu.dk)

I sidste nummer af Klinisk Kjem i Norden havde Per Simonsson og Lars Eikvar et indlæg om IFCC-enzymmetoder. Som repræsentant for et af IFCC's Enzyme Network Laboratories vil jeg derfor give en status for de enkelte enzymmetoder og de tilhørende certificerede referencematerialer. Informationerne stammer i høj grad fra det seneste møde (februar 2002) i IFCC's Committee on Reference Systems for Enzymes (C-RSE).

IFCC referencemetoder for enzymerne ASAT (1), ALAT (2), GGT (3), CK (4), LD (5), basisk phosphatase (6) og amylase (7) alle målt ved 30° C har været tilgængelige i flere år. Men da alle efterhånden måler ved 37° C nedsatte IFCC en komite til at bringe referencemetoder og referencematerialer i overensstemmelse hermed.

ASAT, ALAT, GGT, CK og LD

De «nye» referencemetoder for disse fem enzymer blev færdige i 2001 og sendt til afstemning i IFCC's medlemslande kort før jul med svarfrist 31. januar 2002. Da man ved fristens udløb manglede svar fra flere lande, herunder de skandinaviske, blev fristen forlænget til 28. februar. Referencemetoderne skulle nu være officielle IFCC metoder, idet alle afgivne stemmer var «ja» Metodebeskrivelserne er herefter indsendt til «Clinical Chemistry and Laboratory Medicine», hvor de vil blive publiceret i juni og juli.

Referencemetoderne for ASAT, ALAT og CK svarer tilnærmelsesvis til de rutinemetoder der i dag anvendes i Skandinavien. Metoden til GGT anvender L- α -Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid som substrat. Nogle kit leverandører bruger også dette substrat, mens andre anvender L- α -Glutamyl-4-nitroanilid.

IFCC's LD-metode anvender reaktionen laktat \rightarrow pyruvat, altså den modsatte retning af, hvad der er almindelige i Europa. Enzymaktiviteten målt med

denne referencemetode er typisk ca. 40% af aktiviteter målt med SCE-metoden. Metodens fordele er bl.a. at reaktionskurven er lineær i hele måleperioden, at måleområdet dækker en større del af patientprøverne, og at volumenfraktionen er mere optimal (man slipper for at afpipettere 1, 2 eller 3 μ l prøve).

Referencematerialer certificerede ved 37° C fra BCR (www.irmm.jcr.be) findes for enzymerne ALAT, GGT, CK og LD. (se tabel)

Et muligt referencemateriale til ASAT byggende på et rekombinant humant enzymmateriale er under evaluering, bl.a. for kummutabilitet. Tidshorisont kan på nuværende tidspunkt ikke angives.

Til alle de her nævnte enzymer er der estimeret præliminære referenceintervaller på basis af 200 - 400 prøver. Værdierne angives i de respektive referencemetodebeskrivelser. Derudover forventes en publikation med en mere detaljeret beskrivelse af referencepopulationen.

Amylase

Den «nye» referencemetode til amylase bliver snart sendt til afstemning i IFCC's medlemslande. For amylase er substratet som bekendt en kritisk parameter. IFCC's referencemetode anvender substratet 4,6-ethylidene-G7 PNP. Dette substrat er beskyttet af et patent, men producenten har skriftligt overfor IFCC erklæret, at dette substrat vil være tilgængeligt for alle konkurrerende reagensleverandører og andre interessenter til en rimelig pris. Enzymaktiviteten målt med denne referencemetode er typisk ca. 25 - 30% af aktiviteten angivet i «Phadebas-enheder».

Der findes et referencemateriale certificeret ved 37°C fra BCR (se tabel). Til glæde for de klinisk kemiske afdelinger, der måler pancreasamylase i stedet for total amylase, skal nævnes, at dette referencemateriale udelukkende består af pancreasamylase og derfor umiddelbart kan anvendes i disse assay.

Et præliminært referenceinterval for amylase vil blive givet i den færdige referencemetode beskrivelse.

Basisk phosphatase

Dette enzym byder på et alvorligt problem, nemlig at der for nærværende ikke findes humane kontrol- eller referencematerialer, der er kummutabile, d.v.s. opfører sig som patientprøver. De fleste kontrol- og referencematerialer har hidtil bestået af placenta-phosphatase, som har et lavere pH-optimum end de isoenzymer (knogle og lever), vi er interesserede i at måle. Der har derfor været investeret megen tid i at finde et buffer-system, der kunne omgå dette problem, uden at det endnu er lykkedes.

Men noget tyder nu på, at det er muligt at fremstille et «recombinant tissue non-specific AP», som vil reagere som en patientprøve. Så vejen frem vil sandsynligvis blive en referencemetode nogenlunde svarende til den nuværende IFCC-metode og et certificeret referencemateriale bestående af ovennævnte materiale. Som det fremgår er der en del arbejde tilbage.

Lipase, cholinesterase og GLDH

Referencemetoder til disse enzymer blev diskuteret. Det fremgik at interessen herfor primært lå i Mellem- og Sydeuropa.

Enzym	Materiale	Værdi U/l	Usikkerhed U/l (k = 2)
GGT	IRMM/IFCC - 452	114,1	2,4
LD	IRMM/IFCC - 453	502	7
ALAT	IRMM/IFCC - 454	186	4
CK	IRMM/IFCC - 455	101	4
Amylase	IRMM/IFCC - 456	549	19

Referencematerialer fra BCR er certificeret ved 37° C

Referencer

- Bergmeyer, H.U., Hørder, M. & Rej, R. (1985) Approved recommendation on IFCC methods for the measurements of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase (L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.1). J. Clin Chem. Clin. Biochem. (1986) 24, 497-510.
2. Bergmeyer, H.U., Hørder, M. & Rej, R. (1985) Approved recommendation on IFCC methods for

the measurements of catalytic concentrations of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2).

J. Clin Chem. Clin. Biochem. (1986) 24, 481-495.

3. Shaw, L.M., Strømme, J.H., London, J.L. & Theodorsen, L. (1983) IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes.

Part 4. IFCC method for γ -glutamyltransferase [(γ -glutamyl)-peptide: amino acid γ -glutamyltransferase, EC 2.3.2.2).

J. Clin. Chem. Clin. Biochem. (1983) 21, 633-646.

4. Hørder, M., Elser, R.C., Gerhardt, W., Mathieu, M. & Sampson, E.J. (1991) Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 7. IFCC method for creatine kinase (ATP: creatine N-phosphotransferase, EC 2.7.3.2).

J. Clin. Chem. Clin. Biochem. (1991) 29, 435-456.

JIFCC (1989) 1, 130-139; JIFCC (1990) 2, 26-35;

JIFCC (1990) 2, 80-83.

5. Bais, R. & Philcox, M. (1994)

Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase (L-lactate: NAD⁺ oxidoreductase, EC 1.1.1.27).

Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., (1994) 32, 639-655.

6. Tietz, N.W., Rinker, A.D. & Shaw, L.M. (1983) IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes, Part 5, IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phospho-hydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1).

Clin. Chem. Acta, (1983) 339F-367F;

J. Clin. Chem. Clin. Biochem. (1983) 21, 731-748.

7. K. Lorentz, Approved Recommendation on IFCC Methods for the Measurement of Catalytic Concentrations of Enzymes, Part 9. IFCC Method for α -Amylase.

Clin. Chem. Lab Med (1998) 36; 185-203.

Microalbuminuria: a marker of systemic disease

Aimo Harmoinen

Tampere University Hospital, Centre of Laboratory Medicine, Finland

Email: aimo.harmoinen@tays.fi

Excretion of small amounts of albumin in the urine is normal. Microalbuminuria is defined as persistently increased albumin excretion (20 – 200 mg/min) undetectable by conventional test strips of about 0.2 – 0.3 g/l sensitivity (1). For over two decades microalbuminuria has been known to predict the onset of clinical proteinuria and chronic renal failure in both type 1 and type 2 diabetes. Recently, it has been found to be an independent risk factor for cardiovascular disease and is associated with wide variety of acute inflammatory conditions.

Diabetic nephropathy

Persistent proteinuria and progressive renal insufficiency are hallmarks of diabetic nephropathy. The condition is a common complication of diabetes which reduces life expectancy in 30 – 40 per cent of patients with type 1 diabetes. Renal impairment is common also cause mortality in patients with type 2 diabetes, although death in these cases is more frequently due to cardiovascular causes (1). At the stage of persistent proteinuria, careful control of diabetes and hypertension can retard, but not arrest, the decline in renal function.

Several years before the appearance of proteinuria, however, subclinical elevation of albumin excretion, microalbuminuria, may be detected (2). Prospective studies (2, 3, 4, 5) have been demonstrated that microalbuminuria is an important marker for subsequent development of clinical diabetic nephropathy. Early detection of this forerunner may be crucial, since aggressive intervention in lowering concomitant hypertension and careful diabetic control would appear to slow down or even arrest the irreversible progression of diabetic nephropathy to renal insufficiency (2, 6). Therefore it is recommended that at least all type 1 diabetic patients should have their urine tested for albumin excretion once a year. In

microalbuminuric patients, blood glucose control should be improved as much as possible to delay progression to persistent proteinuria. If increased albumin excretion still persists, ACE inhibitor therapy should be started in both normotensive and hypertensive patients (7).

Inflammation and trauma

Recent studies show that many acute inflammatory conditions are associated with microalbuminuria. It is an early feature of sepsis and predicts disease severity and outcome in children admitted with bacterial meningitis (8). Following myocardial infarction, increase of albumin excretion was proportional to the size of the infarct (9) and in acute pancreatitis, high levels of urinary albumin were associated with the later development of severe pancreatitis (10). Microalbuminuria occurs far earlier than, for example, the rise in serum CRP concentration, which takes 2 – 3 days to reach a maximum. Albumin excretion increases within 30 min of surgery and lasts only 1 – 48 hours unless there are complications. The finding that surgery-induced microalbuminuria and increased albumin transcapillary escape rate occurs at the same time (11) led to the hypothesis that the changes in glomerular permeability reflect changes in systemic vascular permeability (12).

Microalbuminuria and vascular permeability

Clinical and experimental evidence indicates that microalbuminuria is often associated with increased vascular permeability in acute and chronic conditions. But why is urinary albumin excretion so sensitive to changes in systemic vascular permeability?

The kidney is ideally placed to amplify small changes in vascular permeability. Although fenestrated, the endothelium lining the glomerular membrane has similarities to the epithelium lining the capillaries in the rest of the body. The glomeruli

receive 25 % of the cardiac output. Of the 70 kg of albumin that pass through the kidneys every 24 h, less than 0.01% reaches the glomerular ultrafiltrate (i.e. less than 7 g / 24 h) and hence enters the renal tubules (13). Almost all filtered albumin is reabsorbed by the proximal tubule via high-affinity, low-capacity endocytotic mechanism (14), with only 10 – 30 mg / 24 h appearing in the urine. Assuming that 7 g of albumin is filtered every 24 h, a 1 % increase in systemic vascular permeability in response to an inflammatory stimulus would result in an additional 70 mg of albumin passing into the filtrate. Since tubular mechanisms for albumin reabsorption are near saturation, urinary albumin excretion would increase from a maximum of 30 to 100 mg / 24 h (15) and this kind of increase is very easily detected by the measurement of microalbuminuria.

Cardiovascular diseases

Both hypertensive and diabetic patients with microalbuminuria show increased vascular permeability to radiolabelled albumin (16). Thus urinary albumin excretion is closely linked to vascular endothelial function, making microalbuminuria a possible marker of vascular disease (17). Endothelial dysfunction may lead to impaired insulin action as well as to capillary leakage of albumin, features possibly linked to a predisposition to cardiovascular disease (18).

Attention has been drawn to the predictive power of microalbuminuria for cardiovascular mortality. Microalbuminuria may be a risk factor implicated in the development of cardiovascular disease and may therefore have a role in screening programmes (19). The condition is, however, so frequent in many acute and chronic diseases that this non-specificity fatally limits its usefulness in this setting (15).

Applications of microalbuminuria measurements

As mentioned earlier during the last two decades microalbuminuria has found its place as an indicator of "incipient" nephropathy of diabetes. Although it is sensitive marker of vascular permeability, it reflects a phenomenon which is present in many conditions; its diagnostic value is there-

fore limited. However, albumin excretion can be used to assess disease severity and progression.

Increased vascular permeability follows major inflammatory insults such as trauma, sepsis and surgery. Leakage of albumin and water from capillary to interstitial space increases the gap between the capillary and the cell, across which oxygen and other substances have to travel. In uncomplicated cases this effect is transitory, and excess interstitial fluid is lost within few hours when vascular permeability returns to normal. In patients with prolonged and excessive capillary leak, the distance between the capillary and the cell becomes large enough to compromise oxygen delivery, and single or multiple system organ failure ensues (20). In elective aortic surgery, urine albumin excretion four hours after the start of the operation predicts those patients who will develop pulmonary dysfunction 24 hours later (21). Similar results have been obtained for urine albumin excretion 4 – 8 hours post-trauma (22). Early identification of excessive capillary leakage will influence surgical and medical management, including the choice crystalloid or colloid for resuscitation, depending on capillary patency.

References

- 1) Viberti GC, Walker J. Diabetic nephropathy: etiology and prevention. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 147- 62
- 2) Parving H-H, Oxenboll B, Svedsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 550-5
- 3) Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argiropoulos A, Mahmoud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1982; i: 1430-2
- 4) Mogensen CE, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *New Engl J Med* 1984; 311: 89-93
- 5) Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svedsen PA, Deckert T. Incipient nephro-

- pathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26: 406-410, 1984
- 6) Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-89
 - 7) Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF & al. Diabetic renal disease recommendations. Screening and Management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 107-12
 - 8) Roine I. Microalbuminuria: an index of severity in childhood meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 584-8
 - 9) Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 508-13
 - 10) Shearman CP, Gosling P, Walker KJ. Is low level proteinuria an early predictor of acute pancreatitis? *J Clin Path* 1989; 42: 1132-5
 - 11) Fleck A, Raines G, Hawker F & al Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminuria in disease and injury. *Lancet* 1985; i: 781-3
 - 12) Gosling P, Shearman CP, Gwynn BR, Simms MH, Bainbridge ET. Microproteinuria: response to operation *Br Med J* 1988; 296: 3338-9
 - 13) Waller KV, Ward KM, Maken JD, Wismatt DKJ. Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* 1989; 35: 755-65
 - 14) Park CH, Maack T. Albumin absorption and catabolism by isolated perfused convoluted tubules of the rabbit. *J Clin Invest* 1984; 73: 767-77
 - 15) Hartland A, Gosling P. Microalbuminuria: yet another cardiovascular risk factor? *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 700-3
 - 16) Parving H-H, Jensen M, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; i: 1190-2
 - 17) Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K & al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26
 - 18) Yudkin JS. Hyperinsulinemia, insulin resistance, microalbuminuria and risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996; 28: 433-8
 - 19) Haffner S, Stern M, Gruber M & al. Microalbuminuria a potential marker for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990; 10 727-31
 - 20) Zikria BA, Bascom JU. Mechanisms of multiple system organ failure. In: Zikria BA, Oz MO, Carlson RW, eds. *Reperfusion Injuries and Capillary Leak Syndrome*. Futura Publishing Company, New York 1994; 443-92
 - 21) Smith CT, Gosling P, Sanghera K & al. Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. *Ann Vasc Surgery* 1994; 8: 1-5
 - 22) Gosling P, Sanghera K, Dickson G. Generalised vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma* 1994; 36: 1-5

Mötekalender

Ansvarig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, fax: +358,17,173200,
E-mail: ilkka.penttila@uku.fi

Danmark

14.7. - 17.7. 2002

39th Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplantation Association, Copenhagen, Denmark

Information: ERA-EDTA Congress Office, fax: +39,0521,291777, E-mail: eraedta@ipsuniv.cc.unipr.it, <http://www.unipr.it/eraedta>

4.9. - 8.9. 2002

European Regional Congress of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Circus Building/Radisson SAS Royal Hotel/Sandic Hotel, Copenhagen
Arranger: ICS-International Congress Service A/S

13.9. 2002

Møde nr. 370 i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi:
Emne: Natriuretiske peptider – analytiske og kliniske perspektiver,
Frederiksberg Hospital, Auditoriet
Information: sorenl@biobase.dk

11.10. 2002

Møde nr. 371 i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi:
Emne: Effekten af ADA-kriterierne på diagnosticering og varetagelse af diabetes mellitus i Danmark set i klinisk biokemisk perspektiv, Frederiksberg Hospital, Auditoriet
Information: sorenl@biobase.dk

8.11.2002

Møde nr. 372 i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi:
Emne: Lipider og kardiovaskulær sygdom i relation til klinisk biokemisk diagnostik – state of the art,
Frederiksberg Hospital, Auditoriet
Information: sorenl@biobase.dk

Finland

5.9. - 7.9. 2002

EuroPACS 2002, 20th European Picture Archiving and Communication Systems Congress, Oulu
Information: E-mail: jaakko.niinimaki@oulu.fi, <http://www.mirg.oulu.fi/europacs>

3.10. - 4.10 2002

Laboratorioläketiede/Laboratoriomedicin 2002, Marina Congress Center, Helsingfors
Information: paivi.heino@bioanalytikkoliitto.fi

27.11. - 28.11. 2002

Höstmötet av Föreningen för Klinisk Kemi i Finland, Tallinn, Estonia

Information: Jaana Toivanen, fax: +358,16,243657,
E-mail: jaana.toivanen@lpsph.fi

Island

10.8. - 13.8. 2002

Molecular Medicine 2002
Clinical Biochemistry and Coagulation
The XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry parallel to the XXXV Nordic Conference on Coagulation Reykjavik

Information: Sekretariat Iceland Incentives Inc., Hamraborg 1-3, IS-200 Kopavogur, E-mail: mail@iii.is; <http://www.landspitali.is/mm2002>

Norge

30.6. - 5.7. 2002

18th International Cancer Congress, Oslo
Information: Secr. Congrex Switzerland SA, fax: +41,22,8091870, E-mail: canceroslo2002@congrex.se

30.9. - 2.10. 2002

4th Nordic Congress on Telemedicine/Norsk Telemed 2002, Tromsø
Information: <http://www.nortelemed.com>

Sverige

12.9. - 13.9. 2002

Equalis användarmöte: Endokrinologi
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

3.10. - 4.10. 2002

Equalis användarmöte: Allmän klinisk kemi
Information: Email: Lena.Kallin@equalis.se

24.10. - 25.10. 2002

Equalis användarmöte: Primärvård
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

8.11. - 8.11. 2002

Equalis användarmöte: Expertgruppskollegium
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

27.11. - 29.11. 2002

Läkarsällskapets Riksstämman, Svenska Mässan, Göteborg.
Information: Bodil Olander, fax: +46 8 753 0283,
E-mail: bodil.olander@ks.se

Bright.
Friendly.
Effective.



Expertise in clinical chemistry automation

TCAutomation with Konelab instruments adds a bright touch to any cost conscious laboratory. They are carefully designed to be easily adaptable and friendly to use. Thermo Clinical Labsystems makes life in the clinical laboratory easier and safer by satisfying the need for high quality analysis.

Thermo Clinical Labsystems offer:

- **Proven technology with 30 years experience**
- **TCAutomation solutions for effective sample handling**
- **Konelab automated analyzer systems for a wide range of tests**



Life Sciences

Drug Discovery

Research

Clinical Screening

Clinical Screening Kits

for all commonly measured analytes

WALLAC



Well
Healthy

Fertility

hLH Spec
hCG
hFSH
Prolactin
Estradiol
Testosterone
Progesterone
SHBG
Cortisol
hGH

Thyroid

hTSH Ultra
T4
T3
FT4
FT3
TBG
TPOAb
hTgAb

Type 2 diabetes

C-peptide
Insulin

Oncology

hAFP
CEA
Thyroglobulin
 β_2 -micro
NSE
PSA EQM
PSA F/T

Anemia

B 12
Ferritin
Folate

Neonatal Screening

Neonatal hTSH
Neonatal 17 α -OHP
Neonatal IRT
Neonatal T4
PKU
GALT
GAO
Leucine
G6PD
Hemoglobinopathy
products
Type 1 diabetes

Prenatal Screening*

hAFP/FreehCG β
hCG
uE3
hAFP
Free hCG β
PAPP-A

* These assays are not available for prenatal screening in the USA (except hAFP for NTP)



PerkinElmer
life sciences.

World Headquarters: PerkinElmer Life Sciences, 549 Albany Street, Boston, MA 02118, USA, Telephone: 800-551-2121 or 617-482-9595, Fax: 617-482-1380

Distributor in Finland: Wallac Finland Oy, P.O. 20101 Turku, Finland, Telephone: +358-2-2678 111, Fax: +358 2-2678 305

• Sweden, Tel: 020 79 07 35 • Norway, Tel: 800 11 947 • Denmark, Tel: 80 88 3477

DELFA is a registered trademark and AutoDELFA, Wallac and PerkinElmer are trademarks of PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com/lifesciences

ARCHITECT™
Intelligent integration by design

Abbott Diagnostics Division
Presents at the Molecular Medicine 2002:

ARCHITECT® *ci8200*

one Tube, one Operator, one Workstation



True integration

Clinical chemistry and immunoassay testing
All on one reliable platform

ARCHITECT® *ci8200*
The power to be at one with your lab.

Redaksjonskomiteen for Klinisk Kjemi i Norden:

Hovedredaktør: Tor-Arne Hagve

NFKK Professor Ebba Nexø
Klin. Biokem. Afd. KH
Nørregade 44
DK-8000 Århus C
Telefon: +45 8949 3083
Telefax: +45 8949 3060
E-post: ene@post9.tele.dk

Danmark Overlæge Palle Wang
Afdeling KKA
Odense universitetshospital
DK 5000-Odense C
Telefon: +45 65411683
Telefaks: +45 65411911
E-post: palle.wang@ouh.fyns-amt.dk

Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdeleningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetscentralsjukhus
SF-702 10 Kuopio
Telefon: 358 17173150
Telefaks: 358 17173200
E-post: ilkka.penttila@uku.fi

Norge Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
N-0027 Oslo
Telefon: +47 23071071
Telefaks: +47 23071080
E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no

Sverige Anders Larsson
Avdeleningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +4618663000
Telefaks: +4618552562
E-post: anders.larsson@clm.uas.lul.se

Island Avdelingsläkare Ingunn Torsteinsdottir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali – University Hospital
Hringbraut
IS-101 Reykjavik
Telefon: 354 560 1837
Telefax: 354 560 1810
E-post: ingunnth@rsp.is

Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i ulike arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Kjemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styret består av Ebba Nexø (leder) og Holger J. Møller (sekretær), samt fra Danmark: Jørgen Hjelm Poulsen (Aarhus) og Palle Wang (Odense); fra Finland: Marjaana Ellfolk (Helsingfors) og Päivi Laitinen (Uleåborg); fra Island: Leifur Franzson (Reykjavik) og Ísleifur Ólafsson (Reykjavik); fra Norge: Kristian Bjerve (Trondheim) og Lars Eikvar (Oslo); fra Sverige: Per Simonsson (Malmö) og Lennart Nordström (Karlstad)

Styrets adresse er: NFKK, Klinisk Biokemisk Afdeling KH, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C, Danmark, tel +45 89 49 30 82, fax +45 89 49 30 60.

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Kjemi i Norden sendes i to eksemplarer samt en elektronisk versjon (E-mail eller på diskett) til den nasjonale redaktøren som er angitt på andre omslagside av heftet. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Van couver-avtalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancouver.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

Figurer skal være av teknisk god kvalitet med tekst og symboler store nok til at figuren tåler forminskning. Til hver figur skal det finnes en forklarende tekst. Tabeller og figurer kan også med fordel sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskript-teksten og skrives som i følgende eksempel (Vancouver-stil):

Sandberg S, Christensen NB, Thue G, Lund PK. Performance of dry-chemistry instruments in primary health-care. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 483-8

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

DPC
www.dpcweb.com

IMMULITE 2000 - Allergy testing

Now available
and in routine



Easy,
Quick
and
Reliable!

Fully automated on



IMMULITE^E
2000

Driving the Future of Immunodiagnostics

Sweden

DPC Scandinavia AB
Körögatan 8
SE-431 53 Malmö
Sweden
Tel: +46 31 86 64 00
Fax: +46 31 87 18 44
E-mail: info@dpc.se

Estonia/Lithuania

DPC Baltic OÜ
Pirita tee 26B
10127 Tallinn
Estonia
Tel: +372 627 93 44
Fax: +372 627 93 45
E-mail: info@dpc.ee

Latvia

DPC Baltic SIA
Brīvības iela 226/2
LV-1009 Riga
Latvia
Tel: +371 78 01 187
Fax: +371 75 41 477
E-mail: info@dpc.lv

Finland

DPC Finland OY
Näkötie 1-5 D 223
00930 Helsinki
Finland
Tel: +358 9 3434 960
Fax: +358 9 3434 9696
E-mail: info@dpconline.fi

Norway

DPC Norway as
Postboks 562, Brakerøys
3002 Drammen
Norway
Tel: +47 32 24 32 24
Fax: +47 32 84 87 10
E-mail: general@dpc.no

Denmark

Greenland / Iceland
DPC Scandinavia
Sandvadsvej 1
DK-4600 Koge, Denmark
Tel: +45 70 200 145
Fax: +45 70 200 146
E-mail: info@dpcweb.dk

Reproductive Endocrinology • Cytokines • Thyroid Function • Infectious Disease

Allergy • Tumor Markers • Cardiac Biomarkers • Insulin • Osteoporosis • Anemia